

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Riccardo MONGUZZI, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: A PROCESS FOR PREPARING CEPHALOSPORINS WITH SALIFIED INTERMEDIATE

**REQUEST FOR PRIORITY**

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number \_\_\_\_\_, filed \_\_\_\_\_, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):  
Application No. \_\_\_\_\_ Date Filed \_\_\_\_\_
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

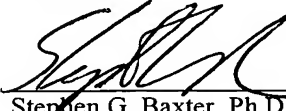
<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Italy	MI2003A 002354	December 2, 2003
Italy	MI2004A 000233	February 12, 2004

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. \_\_\_\_\_ filed \_\_\_\_\_
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number \_\_\_\_\_  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. \_\_\_\_\_ filed \_\_\_\_\_; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s) \_\_\_\_\_
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.  
Norman F. Oblon

  
\_\_\_\_\_  
Stephen G. Baxter, Ph.D.  
Registration No. 32,884

Customer Number

**22850**

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività  
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi  
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

**Invenzione Industriale**

N. **MI2003 A 002354**



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**26 GEN. 2004**

Roma, li .....

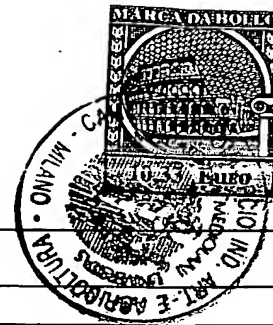
IL DIRIGENTE  
*Paola Giuliano*

**D.ssa Paola Giuliano**

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

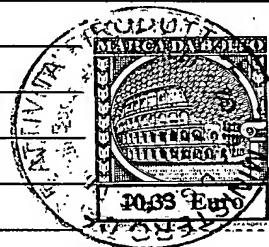
M 2003A002354

**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ACS DOBFAR S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 05847860151
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIALE ADDETTA, 6/8/10 - 20067 TRIBIANO (MI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
<b>B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	R	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)	
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
<b>C. TITOLO</b>	C1	PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE CON INTERMEDIO SALIFICATO		

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**


COGNOME E NOME	D1	MONGUZZI, RICCARDO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MANCA, ANTONIO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MARSILI, LEONARDO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	ZENONI, MAURIZIO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA



	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
<b>E. CLASSE PROPOSTA</b>	E1	E2	E3	E4	E5

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
<b>G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI</b>	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	106 LUIGI FRIGNOLI (UNO DEI MANDATARI)  LUIGI FRIGNOLI N. 106 ALFO MANDATARI ABILITATI				

# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI CONSAPEVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART. 76 DEL 28.12.2000 N.455

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	236 GIAMBROCONO ALFONSO; 19 BELLENGHI MARIO; 106 FRIGNOLI LUIGI; 232 LUKSCH GIORGIO; 8 SGARBI RENATO; 234 GIAMBROCONO FABIO; 476 RIPAMONTI ENRICO; 449 EPOSTI GIORGIO; 554 KRATTER CARLO; 555 MANCINI VINCENZO; 917 PESCE MICHELE
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ING. A. GIAMBROCONO & C. S.R.L.
INDIRIZZO	I3	VIA ROSOLINO PILO, 19/B
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20129 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.	1		27
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE)	//		//
DENOMINAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			

### IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	DUCENTONOVANTUNO/80
FOLGIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI	
DATA DI COMPILAZIONE	NO	
		2 DICEMBRE 2003

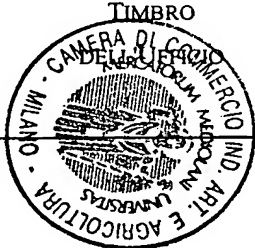
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I

106 LUIGI FRIGNOLI  
(UNO DEI MANDATARI)

*Luigi Frignoli*

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	2003A002354	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD. 15
IN DATA 2 DIC. 2003	2 GEN. 2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N. 00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE	TIMBRO CAMERA DI COMMERCIO MILANO	L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO



PROSPETTO MODULO A  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

2 DIC. 2003

NUMERO DI DOMANDA:

~~M 2003A002354~~

DATA DI DEPOSITO:

~~2 GEN. 2003~~

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

ACS DOBFAR S.p.A. - Viale Addetta, 6/8/10 - TRIBIANO (MI)

C. TITOLO

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE CON INTERMEDIO  
SALIFICATO

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

Procedimento per la preparazione di cefalosporine secondo il quale un 7-ACA viene sililato, acilato, desililato e poi salificato per dare un intermedio che viene infine ciclizzato con tiourea.



P. DISEGNO PRINCIPALE

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

106, LUIGI FRIGNOLI  
(UNO DEI MANDATARI)

*Luigi Frignoli*

ING. LUIGI FRIGNOLI  
N. 106 ALBO MANDATARI A.T.ATI



Descrizione di una domanda di brevetto italiano a  
nome

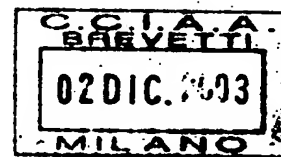
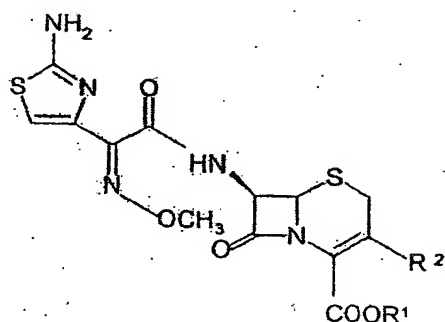
ACS DOBFAR S.p.A. con sede in 20067 TRIBIANO (MI)

\*\*\*\*\*

5 DESCRIZIONE

Sono note numerose cefalosporine di formula

(I)

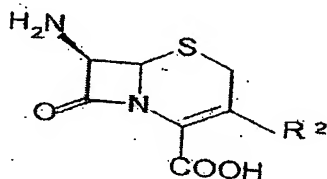


(I)

2003A002354

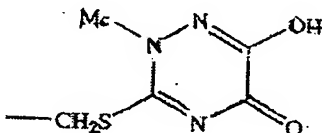
caratterizzate dalla catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-  
2-me-tossiiminoacetica sulla posizione 7 del 7-ACA

15 e suoi derivati di formula (II)



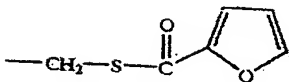
(II)

20 in cui  $R^2$  può avere diversi significati tra cui  
 $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  per il 7-ACA, nucleo del cefotaxime, o





per il 7-ACT, nucleo del ceftriaxone e



5 per il Furaca, nucleo del ceftiofur.

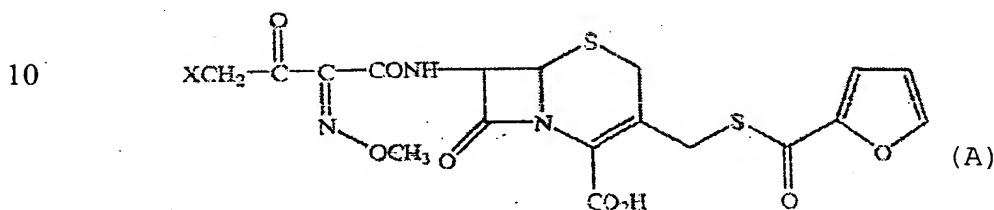
Ciascuna di queste cefalosporine, anche quelle  
aventi un differente significato di  $R^1$  e di  $R^2$ , è  
stata inventata e sintetizzata con un proprio  
metodo di sintesi, in modo tale che inizialmente  
10 non esisteva una metodica comune idonea alla  
produzione di tutte le cefalosporine aventi la  
catena  
2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
metossiiminoacetica.

Recentemente, nel 1996 è stato concesso il  
15 brevetto US 5.583.216 (la cui data di deposito  
risale a moltissimi anni prima) che copre  
genericamente qualsiasi procedimento utile ad  
introdurre la catena sopracitata su 7-ACA e suoi  
derivati. In tal modo, qualsiasi cefalosporina  
20 compresa nel gruppo sopracitato ricade nell'ambito  
di protezione del brevetto US 5.583.216,  
limitatamente ai metodi usati sinora per la sua  
produzione, anche se tale cefalosporina è stata  
inventata molti anni prima della concessione del  
25 brevetto US 5.583.216: in verità, però, tale



brevetto non descrive alcun procedimento che sia industrialmente applicabile per la produzione di cefalosporine.

Per evitare il brevetto US 5.583.216,  
5 recentemente sono state svolte numerose ricerche che hanno portato, tra l'altro alla concessione del brevetto US 6.458.949 che rivendica un intermedio di formula (A)



in cui X è Cl o Br, utile per la preparazione del  
15 cef-tiofur mediante ciclizzazione con tiourea.

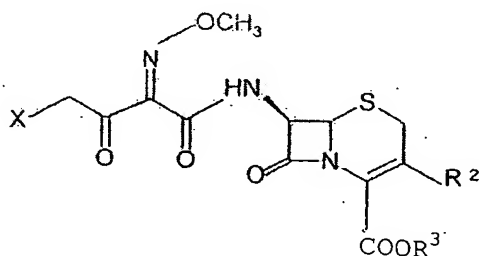
Tale intermedio, sempre sotto forma acida, viene precipitato da una soluzione in cloruro di metilene a 2-5°C, filtrato, lavato con acqua fredda (5°C) e poi con cloruro di metilene. In verità,  
20 considerando che il precipitato proviene da una soluzione in cloruro di metilene, secondo la tecnica usuale sarebbe stato logico aspettarsi che il primo lavaggio venisse effettuato con lo stesso solvente e che solo in un secondo momento venisse  
25 effettuato il lavaggio con acqua. L'inversione





dell'ordine dei lavaggi e l'impiego di acqua fredda non è quindi occasionale, ma fa capire che l'intermedio non è dotato di grande stabilità e che è necessario il rapido allontanamento di impurezze  
5 acide idrosolubili che impregnano il solido appena filtrato. In aggiunta, l'intermedio rivendicato nel brevetto US 5.583.216, sempre sotto forma acida, viene essiccato prima della successiva reazione di ciclizzazione con tiourea in quanto tale reazione  
10 viene eseguita in acqua-tetraidrofurano ed è opportuno eliminare residui di cloruro di metilene. La massima resa ottenuta, inoltre, è solo del 75%.

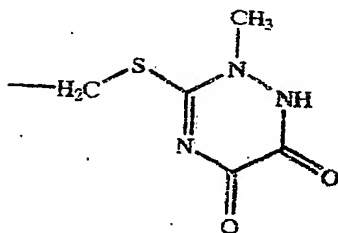
Il brevetto US 6.552.186 rivendica un composto di formula (IV)



(IV)

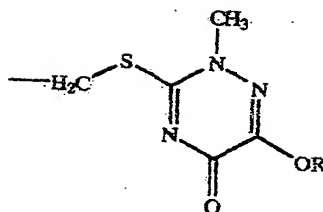


in cui X è alogeno, R³ è trialchilsilile ed R² è





oppure



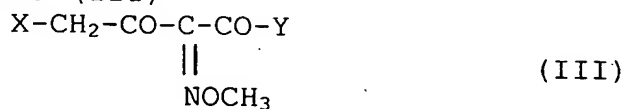
Tale composto viene fatto reagire con tiourea  
5 sililata fornendo un composto di formula (I) in cui  
R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> hanno i significati sopraindicati e che per  
successiva idrolisi fornisce il composto avente la  
stessa formula (I) ma in cui R<sup>1</sup> è H ed R<sup>2</sup> è come  
sopraindicato: tale composto è il ceftriaxone.

10 Il brevetto US 6.552.186, rivendica quindi un  
composto di formula (IV) in cui R<sup>3</sup> è  
trialchilsilile. Il corrispondente derivato in cui  
R<sup>3</sup> è però H, era stato già descritto nel brevetto  
US 4.458.072 ed ottenuto come prodotto amorfo  
15 (colonna 16, riga 49) senza indicazione di resa,  
con un procedimento laborioso che prevede l'impiego  
di un agente precipitante come l'etere di petrolio:  
certamente tale metodo non si presta ad un impiego  
industriale. D'altra parte, il brevetto US  
20 6.552.186 nulla dice sulle rese, in quanto il  
procedimento rivendicato comprende l'ottenimento  
diretto del prodotto di formula (IV) sililato e la  
successiva reazione con tiourea sililata a dare  
ceftriaxone sililato: il passaggio finale per  
25 l'ottenimento del ceftriaxone sale disodico avviene

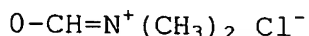


secondo tecnica nota e tuttavia non vengono fornite  
rese complessive di tutto il procedimento.

Il recente brevetto US 6.458.949 rivendica un  
procedimento secondo il quale il Furaca viene  
5 sililato e successivamente fatto reagire con un  
composto di formula (III)



10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



isolando un composto di formula (A) sopraindicato,  
in cui X è Cl o Br ed il carbossile è libero, non  
salificato e non esterificato.

15 Tale intermedio, fatto reagire con tiourea in  
un solvente parzialmente acquoso, produce  
ceftiofur.

I composti di formula (III) sono noti da  
tempo: per esempio, il brevetto GB 2.012.276  
20 descrive nell'esempio 5 la preparazione di un  
composto di formula (III) in cui il gruppo  
metossiimino è sostituito dal gruppo etossiimino, X  
è Br e Y è Cl, mediante reazione del corrispondente  
acido avente la stessa formula (III) ma in cui X è  
25 Br e Y è COOH, con  $\text{PCl}_5$  in soluzione di  
diclorometano. Successivamente, secondo l'esempio

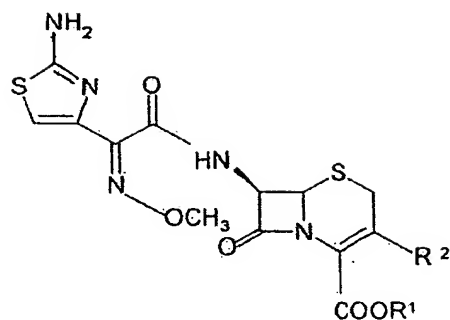


13 del brevetto, l'acido 7-(4-cloro-3-osso-2-  
metossiimminobutirril-amino)cefalosporanico è fatto  
reagire con tiourea a dare un sale di sodio  
dell'acido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
5 metossiiminoaceta-mido]cefalosporanico che è il  
cefotaxime.

Anche I brevetti EP 30294 (pag. 4, righe 36-37  
e 40-45), US 6.384.215 (colonna 3, righe 19-20) e  
US 6.458.949 (colonna 4, riga 1; colonna 5, riga 2  
10 e righe 47-48) descrivono la preparazione di  
composti di formula analoga alla formula (III).

E' quindi evidente che i composti di formula  
(III) in forma attivata, capace di reagire con un  
composto di formula (II) sililato sul carbossile,  
15 possono essere preparati ad esempio come cloruri  
mediante reazione con  $\text{PCl}_5$  o altri agenti  
cloruranti, come  $\text{POCl}_3$  e DMF, in diclorometano.

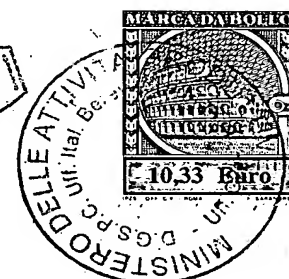
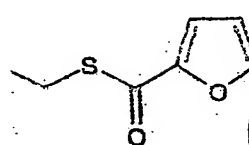
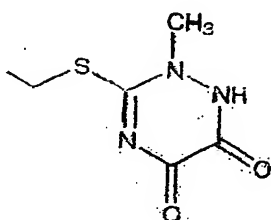
La presente invenzione ha lo scopo di fornire  
un pro-cedimento di alta efficienza dal punto di  
20 vista della resa e della purezza dei prodotti  
finali, per produrre ceftiofur, cefotaxime,  
ceftriaxone, e in generale cefalosporine  
caratterizzate dalla stessa formula generale (I)



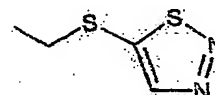
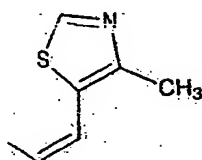
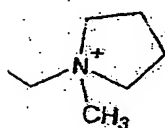
(I)

in cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo  
costituito da H,  $CH_3$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OCOCH_3$ ,  $CH=CH_2$ ,

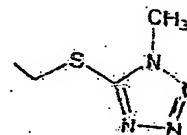
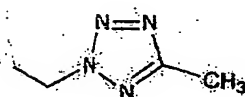
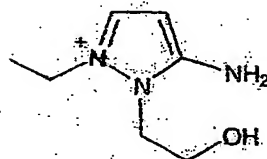
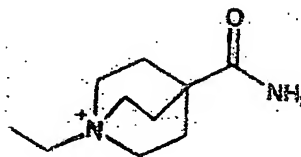
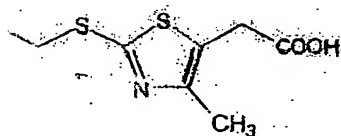
5



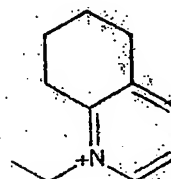
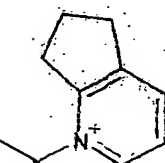
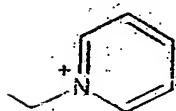
10



15

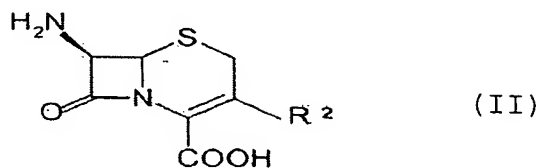


20





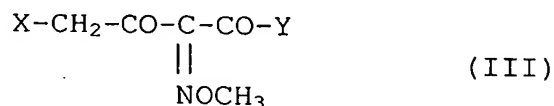
Secondo tale procedimento, un composto di formula (II)



5

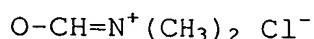
in cui  $\text{R}^2$  ha i significati sopraindicati viene sililato al carbossile per dare il corrispondente trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con un composto di formula (III)

10



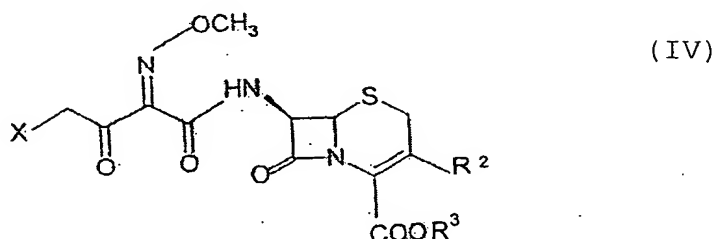
15

in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)

20



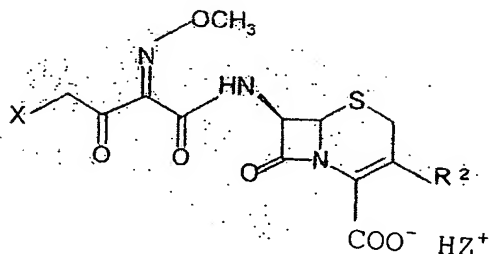
25

in cui X ed  $\text{R}^2$  hanno i significati sopraindicati, e  $\text{R}^3$  è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così



la cristallizzazione di una nuova cefalosporina di formula (V)

5



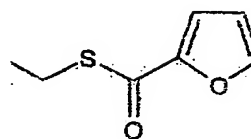
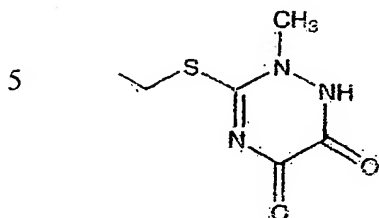
(V)

ove Z è benzatina, in cui il carbossile è salificato dalla benzatina, tale sale venendo  
10 filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in solvente parzialmente acquoso con tiourea, che porta alla formazione della catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e contemporaneamente alla precipitazione della  
15 benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa lasciando una soluzione molto pura di composto di formula generale (I) in cui R<sup>2</sup> ha i significati sopraindicati ed R<sup>1</sup> è H, da tale soluzione venendo cristallizzato il composto di formula (I) sotto  
20 forma di sale sodico, di sale di un acido inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

In particolare, si è sorprendentemente trovato che è possibile isolare quantitativamente in



soluzione acquosa una cefalosporina di formula (V),  
in cui  $R^2$  ha i significati di  $CH_2OCOCH_3$ , oppure



senza alcuna interazione con l'atomo di alogeno X  
10 pre-sente nei composti di formula (V).

Con tale precipitazione in soluzione acquosa  
vengono eliminate automaticamente tutte le  
impurezze acide prove-nienti dalla preparazione dei  
composti di formula (V) sopraindicati, e con un  
15 semplice lavaggio acquoso si ot-tiene un prodotto  
di alta purezza, umido e quindi già pronto per la  
successiva reazione con tiourea in ambiente  
parzialmente acquoso. Un ulteriore e notevole  
vantaggio della presente invenzione, deriva dal  
20 fatto che la re-azione di ciclizzazione con  
tiourea, portando alla forma-zione di HCl, trova  
nella benzatina una base capace di sottrarlo alla  
soluzione come cloridrato insolubile nelle  
condizioni di reazione. In tal modo, viene ottenuta  
25 una soluzione contenente solo la cefalosporina in





forma acida ed in condizioni di purezza tali che è estremamente age-vole ottenere la sua cristallizzazione sotto forma di sale sodico, mediante aggiunta di un sale sodico tipo sodio  
5 acetato o sodio 2-etil-esanoato.

Naturalmente, questa successione di operazioni sarà illustrata più chiaramente dagli esempi non limitativi che seguono.

Tuttavia, è ovvio che lo stesso schema  
10 operativo può essere applicato per la produzione di cefalosporine diverse dal ceftiofur, cefotaxime e ceftriaxome, aventi nuclei diversi dai tre citati specificatamente qui sopra ma aventi la stessa catena laterale 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
15 metossiiminoacetica in posizione 7.



#### ESEMPIO 1 - PREPARAZIONE DI CEFTIOFUR SODICO

Vengono preparate due soluzioni separate.

##### SOLUZIONE A

In un pallone da 1 l anidro, sotto flusso  
20 d'azoto ed in assenza di luce diretta si caricano 40g di FURACA (PM 340,38 - 0,118 mol) e 336 ml tetraidrofurano. Si agita 15 minuti fino ad omogenizzazione e nel frattempo si raffredda a +10°C.



Si aggiungono velocemente, tenendo la temperatura a  $+10^{\circ}\text{C}/+12^{\circ}\text{C}$ , 1,486 ml di trimetilclorosilano (PM 108,64 -  $d=0,859$  - 0,1 eq). Si agita 5' a  $+10^{\circ}\text{C}/+12^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono in 5÷10 minuti 45,43 g di N,O-bis-trimetilsilil-acetamide (PM 203,43 -  $d=0,832$  - 1,9 eq)

Si alza la temperatura a  $+20^{\circ}\text{C}$  e si agita 1h35 min a  $+22^{\circ}\text{C}/+23^{\circ}\text{C}$  fino a soluzione. Si raffredda a  $-35^{\circ}\text{C}/-40^{\circ}\text{C}$ .

10      SOLUZIONE B

In un pallone da 1 l anidro, e sotto flusso d'azoto, si caricano

210 ml di acetato di etile, 13,02 ml di N,N-dimetilformamide (PM 73,094 - 0,169 mol -  $d=0,95$  - 12,37g)

A  $+25^{\circ}\text{C}$  si aggiungono, lasciando salire a  $+36^{\circ}\text{C}$ , 15,49 ml di ossicloruro di fosforo ( $\text{POCl}_3$ ) (0,167 mol - PM 153,33 -  $d$  1,675 - 25,95 g)

Si raffredda a  $0^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono, senza superare i  $+5^{\circ}\text{C}$ , 27,62 g di acido 4-cloro-3-ossobutano-2-metossiimino-, comunemente chiamato COMBA (PM 179,56 - 0,154 mol). Si agita a  $+5^{\circ}\text{C}$  per 1 ora.

La soluzione B viene gocciolata nella soluzione A in 15 minuti tenendo a  $-35^{\circ}\text{C}/-40^{\circ}\text{C}$ . La reazione termina in 2 ore a  $-35^{\circ}\text{C}/-40^{\circ}\text{C}$ .



A fine reazione si versa la miscela in 500 ml di acqua a 0°C, mantenendo il pH a 7,0÷7,5 con trietilammina tenendo la temperatura a 0°C.

Si aggiungono 200 ml di acetato di etile e si  
5 separano le fasi a 0°C/+5°C. Si estrae nuovamente a pH 7,0÷7,5 con 350 ml d'acqua.

La fase acquosa viene decolorata a 0°C/+5° per 30 minuti con 4 g di carbone + 0,4 g di EDTA. Si filtra e si lava con 150 ml di acqua.

10 Si aggiusta il pH a 7,0÷7,5 con trietilammina a 0°C/+5°C usandone complessivamente 110 ml.

Si aggiunge gocciolando una miscela di 43,25 g di benzatina diacetato (0,120 mol) sciolti in 350 ml d'acqua, lavando poi con 50 ml d'acqua.

15 Si lascia precipitare a freddo a 0°C/+5°C per circa 90 minuti.

Si filtra e si lava con 500 ml di acqua divisa in due porzioni.

Si lascia gocciolare bene.

20 Il prodotto di condensazione fra 7-FURACA e COMBA attivato, precipitato come sale di benzatina, umido, viene utilizzato tal quale nel passaggio successivo.

Un campione viene essiccato per l'analisi.



Si sospende il sale di benzatina umido ottenuto sopra, in 740 ml di tetraidrofurano a  $+20^{\circ}\text{C} \div +25^{\circ}\text{C}$ .

Si raffredda a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono, tenendo  
5 tale temperatura, 19 ml di trietilammina.

Si aggiungono, a  $+0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$ , 12 g di tiourea e si agita 18 ore.

Si raffredda a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$  e, mantenendo tale temperatura, si aggiungono 600 ml di acetato di  
10 etile e circa 20ml di acido cloridrico concentrato fino a pH 3. Si filtra via la benzatina cloridrato precipitata e il filtro viene lavato con una miscela di 60 ml di tetraidrofurano + 60 ml di acetato di etile.

15 Alla soluzione filtrata si aggiungono 400 ml di acqua.

Si alza la temperatura  $+10^{\circ}\text{C} \div +15^{\circ}\text{C}$  e con 15 ml di trietilammina si porta il pH a  $8,0 \div 8,5$ .

Si separano le fasi.

20 La fase organica impoverita viene riestratta con altri 400 ml di acqua a pH  $8,0 \div 8,5$ , le fasi acquose vengono riunite e lavate con 300 ml di acetato di etile. Si aggiungono alla fase acquosa 400 ml di tetraidrofurano.



Si raffredda a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$  e con circa 110 ml di acido cloridrico 1N si porta a pH 3. Si aggiungono 300 g di sodio cloruro e si agita fino a soluzione alzando nel contempo la temperatura a  $+15^{\circ}\text{C} \div +20^{\circ}\text{C}$ .

5 Si separano le fasi e la fase organica sovrastante è ricca di prodotto. Alla fase organica si aggiungono a  $+15^{\circ}\text{C} \div +20^{\circ}\text{C}$  4 g di carbone e si agita 20 minuti. Si filtra e si lava con 100 ml di tetraidrofurano.

10 In 20 minuti si gocciola nella fase organica decolorata una miscela omogenea di 28,88 g di sodio 2-etilesanoato + 100 ml di tetraidrofurano.

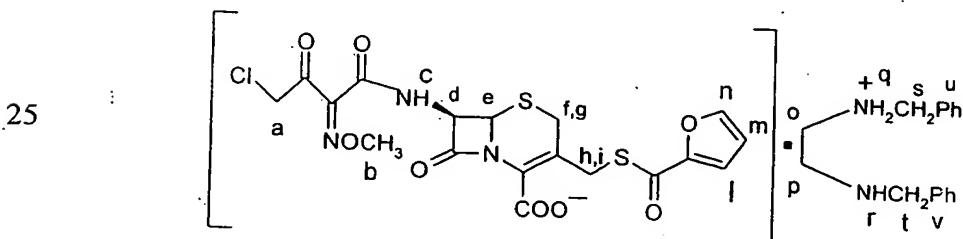
Si agita 15 minuti a  $+15^{\circ}\text{C} \div +20^{\circ}\text{C}$ .

15 La soluzione ottenuta, in 30 minuti, viene gocciolata a sua volta dentro 1000 ml di tetraidrofurano agitato a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Si agita 2 ore a  $+20^{\circ}\text{C}$ , si filtra e si lava con 320 ml di acetone.

20 Si essicca a  $+30^{\circ}\text{C} \div +32^{\circ}\text{C}$  e si ottengono 51,3 g di ceftiofur sodico.

Il campione di sale di benzatina essiccato ha la formula generale (V) e più in particolare ha la formula generale





che fornisce i seguenti spettri:

$^1\text{H}$ NMR in  $\text{DMSO}-d_6$  300 Mhz;  $\text{Hc} = 9.40$  ppm 1H;  $\text{Hn} = 8.04$  ppm 1H;  $\text{Hu-Hv} = 7.32-7.46$  ppm 10H;  $\text{Hl} = 7.39$  ppm 1H;  $\text{Hm} = 6.77$  ppm 1H;  $\text{Hd} = 5.68$  ppm 1H;  $\text{He} = 5.06$  ppm 1H;  $\text{Hq-Hr} = 4.84$  ppm 3H;  $\text{Hb} = 3.95$  ppm 3H;  $\text{Hh-Hi} = 4.22-3.99$  ppm 2H;  $\text{Hf-Hg} = 3.65-3.26$  ppm 2H;  $\text{Hs-Ht} = 4.03$  ppm 4H;  $\text{Ho-Hp} = 2.95$  ppm 4H;  $\text{Ha} = 3.97$  ppm 2H.

FT-IR (cm-1); 1777.6-1717.1-1650.7-1565.8

10 **ESEMPIO 2 - PREPARAZIONE DI CEFTRIAXONE DISODICO EMIEPTAIDRATO**

Vengono preparate due soluzioni separate

Preparazione della soluzione A

Si caricano 80 ml di acetato di etile, 4,69 ml  
15 di N,N-dimetilformamide (0,061 mol, PM 73,094 -  
4,45 g -  $d=0,95$ ). Si aggiungono 5,57 ml di  
ossicloruro di fosforo ( $\text{POCl}_3$ ) (0,061 mol - PM  
153,33 -  $d=1,675$  - 9,33g) lasciando salire la  
temperatura fino a  $+36^\circ\text{C}$  in 20-25 minuti (se  
20 necessario si scalda fino a  $36^\circ\text{C}$ ).

Si raffredda a  $0^\circ\text{C}$  e, senza superare i  $+5^\circ\text{C}$ ,  
si aggiungono 9,94 g di acido 4-cloro-3-osso-2-  
metossiiminobutirrico, comunemente chiamato COMBA  
(0,055 mol - PM 179,56g). Si agita a  $+5^\circ\text{C}$  per 1  
25 ora.



Preparazione della soluzione B

Si caricano 155 ml di cloruro di metilene, 15,57 g di 7-ACT (0,042 mol - PM 371,39), si raffredda a +10°C e si aggiungono 41,0 ml di N,O-bis-trimetilsililacetamide (34,11 g - PM 203,4 - d=0,832 - 4 eq) con un po' di esotermia.

Si agita a +20°C÷+22°C, sfruttando e controllando l'esotermia, per 45 minuti, fino a soluzione completa. Si raffredda a -40°C.

10 Si aggiunge la soluzione A nella soluzione B, in 15÷20 minuti, tenendo la temperatura tra -40°C÷-35°C e si lava il pallone con 7 ml di etile acetato. Si agita a -40°C÷-35°C per 10 minuti circa e la reazione si completa in circa 10 minuti.

15 A fine reazione si versa il contenuto della reazione in una miscela preraffreddata a 0°C÷-5°C di 80 ml di acqua, 80 ml di isopropanolo, 20 ml di trietilamina, senza superare i +5°C, raggiungendo un pH 2,5.

20 Si separano le fasi ma si conserva comunque la fase acquosa povera.

La fase organica ricca viene lavata con 25 ml acqua conservando ancora la fase acquosa povera, e quindi con una miscela di 80 ml di acqua + 22,5 g  
25 di sodio cloruro (la fase acquosa ora è quella



inferiore e va ugualmente conservata, anche se è povera).

Le fasi acquose vengono riunite e riestratte con 40 ml di cloruro di metilene che viene poi  
5 riunito alla fase organica precedente.

Si scarta la fase acquosa esausta.

Alla fase organica ottenuta si aggiungono 10 ml d'acqua, si raffredda a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$  e senza superare i  $+5^{\circ}\text{C}$  si aggiungono circa 25 ml di  
10 trietilamina fino a pH  $7,0 \div 7,5$ .

Si aggiungono lentamente 190 ml di acqua tenendo sempre il pH a  $7,0 \div 7,5$ .

Si separano le fasi e la fase organica viene riestrata con 100 ml di acqua a pH  $7,0 \div 7,5$  ed a  
15  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$ . Si decolora la fase acquosa per 20 minuti, a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$ , con 1,5 g di carbone + 0,150 g di EDTA.

Si filtra e si lava il filtro con 150 ml di acqua a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$ .

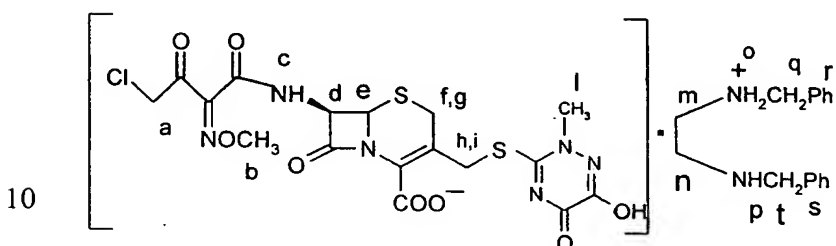
20 Si gocciola nella fase acquosa a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$  una miscela precostituita di 200 ml di acqua + 15,14 g di benzatina diacetato (PM 360,4 - 0,042 moli).

Si agita 1 ora a  $0^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$ , si filtra e si lava con 2 porzioni di 100 ml di acqua.





Si ottengono 134 g di prodotto di condensazione umido fra 7-ACT e COMBA che, con trattamento analogo a quello utilizzato per la sintesi del ceftiofur sodico, forniscono 22,5g di ceftriaxone disodico emieptaidrato (resa molare 81%) attraverso un intermedio di formula



Un campione del sale umido di benzatina viene essiccato per l'analisi e fornisce i seguenti spettri:

- 15  $^1\text{H}$ NMR in DMSO- $d_6$  300 MHz; Hc=9.37 ppm 1H; Hr-Hs = 7.35-7.17ppm 10H; Hd=5.03 ppm 1H; He=4.82 ppm 1H; Ho-Hp=4.02 ppm 3H; Hm-Hn=3.00 ppm 4H; Hq-Ht=3.97 ppm 4H; Hl=3.50 ppm 3H; Hb=4.02 ppm 3H; Hf-Hg=3.62-3.40 ppm 2H; Hh-Hi=4.34-3.85 ppm 2H; Ha=3.9 ppm 2H.
- 20 FT-IR (cm-1); 1771.5-1597.4-1460.7

**ESEMPIO N. 3 - PREPARAZIONE DI CEFOTAXIME SALE SODICO**

Con la stessa metodologia sintetica utilizzata per il ceftiofur sale sodico e il ceftriaxone disodico emieptaidrato, sono stati sintetizzati

25

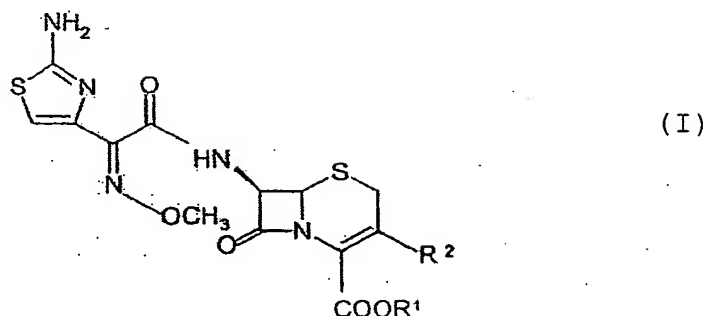


28,4 g di cefotaxime sodico, isolando il prodotto intermedio di condensazione umido tra 7-ACA e COMBA come sale di benzatina e trattandolo successivamente con tiourea, con una resa molare 5 dell'81% a partire da 20 g di 7-ACA.



# RIVENDICAZIONI

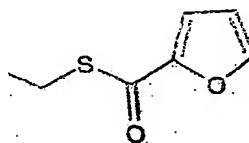
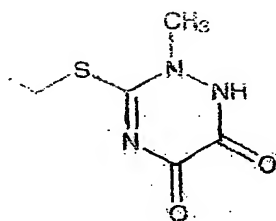
1. Procedimento per la preparazione di una cefalosporina di formula (I)



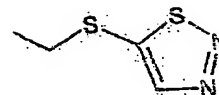
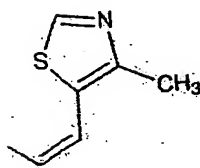
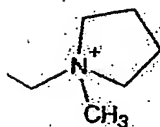
10

in cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo costituito da H,  $CH_3$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OCOCH_3$ ,  $CH=CH_2$ ,

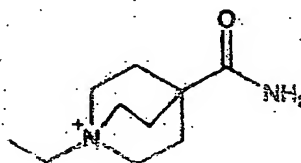
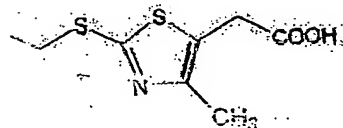
15

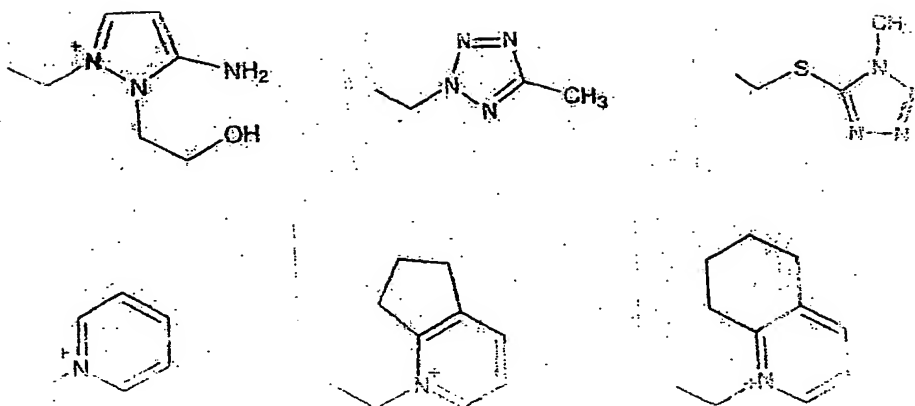


20



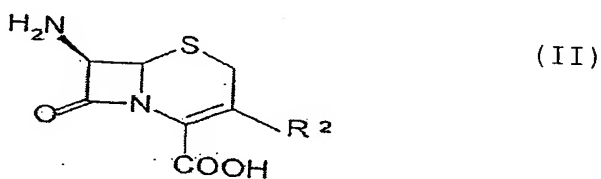
25





5

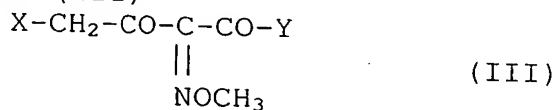
secondo il quale un composto di formula (II)



10

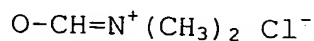
in cui  $R^2$  ha i significati sopraindicati viene  
sililato al carbossile per dare il corrispondente  
trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con

15 un composto di formula (III)

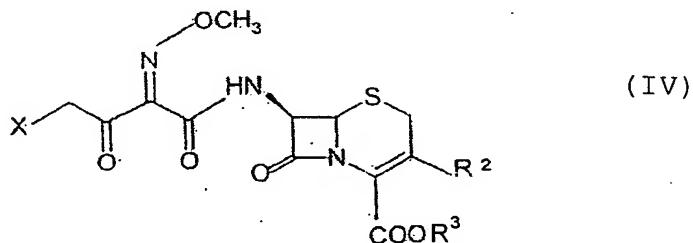


in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o

20



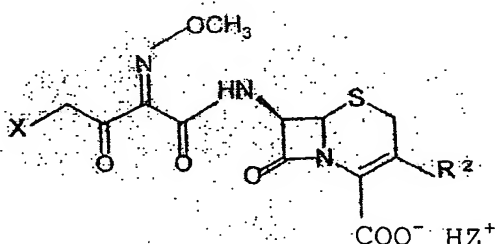
per dare una cefalosporina di formula (IV)



25



in cui X ed  $R^2$  hanno i significati sopraindicati, e  
 $R^3$  è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH  
 7:7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente  
 acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così  
 5 la cristallizzazione di una cefalosporina di  
 formula (V)



(V)

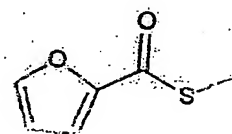
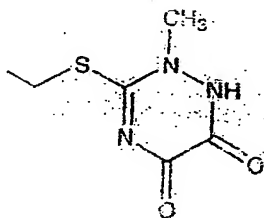


ove Z è benzatina, in cui il carbossile è  
 salificato dalla benzatina, tale sale venendo  
 filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in  
 15 solvente parzialmente acquoso con tiourea, che  
 porta alla formazione della catena 2-(2-  
 aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e  
 contemporaneamente alla precipitazione della  
 benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa  
 20 lasciando una soluzione molto pura di composto di  
 formula generale (I) in cui  $R^2$  ha i significati  
 sopraindicati ed  $R^1$  è H, da tale soluzione venendo  
 cristallizzato il composto di formula (I) sotto  
 forma di sale sodico, di sale di un acido

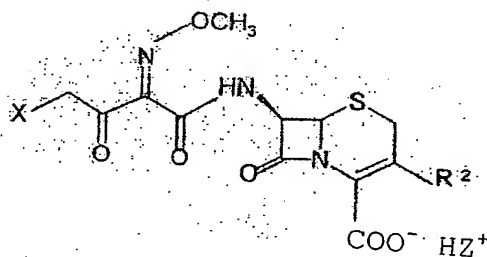


inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui viene ottenuto un prodotto di formula (I) in cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo costituito da H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2OCOCH_3$ ,  $CH=CH_2$ ,



3. Sale di benzatina di una cefalosporina di formula (V)

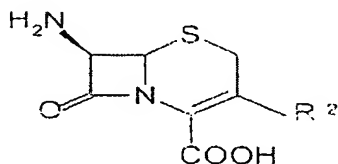


(V)

15

ove Z, X e  $R^2$  sono come specificati nella rivendicazione 1.

4. Procedimento per la preparazione del sale di benzatina di una cefalosporina di formula (V), secondo il quale un composto di formula (II)

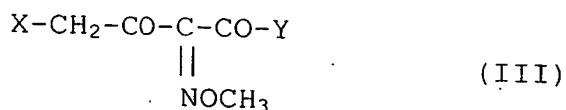


(II)

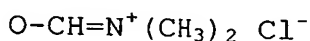
25



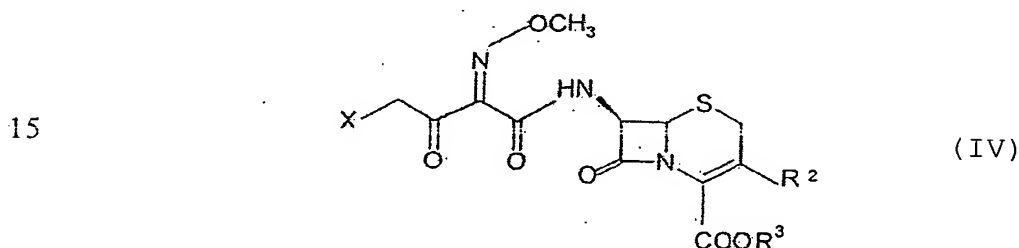
in cui  $R^2$  ha i significati sopraindicati, viene  
 sililato al carbossile per dare il corrispondente  
 trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con  
 5 un composto di formula (III)



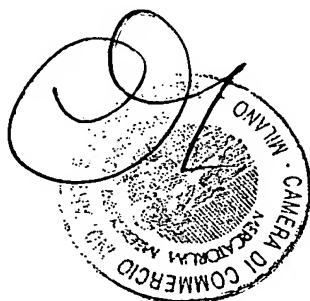
10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)



in cui X ed  $R^2$  hanno i significati sopraindicati, e  
 $R^3$  è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH  
 20 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente  
 acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così  
 la cristallizzazione di una cefalosporina di  
 formula (V) in cui il carbossile è salificato dalla  
 benzatina, tale sale venendo filtrato e lavato con  
 25 acqua.



DR. ING. LUIGI FRIGNO  
 N. 135 ALBO MANDATARI ABILITATI

*Luigi Frignoli*

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**